Ist die Dünndarmmotilität bakteriell beeinflußbar?

---

von

Agathoula Daskalou

aus Joannina/Griechenland

1966

1966 № 29

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535727_0036

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Aus der
Medizinischen Klinik
der
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. med. M. Henning)

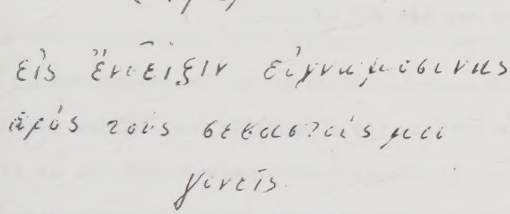
Ist die Dünndarmmotilität bakteriell beeinflußbar?

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Agathoula Daskalou
aus Joannina / Griechenland
1966

Dekan: Prof. Dr. Dr. G. Steinhardt
Referent: Prof. Dr. N. Henning
Tag der mündlichen Prüfung: 26.1.1966

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet



Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. med. H. H e n n i n g meinen verbindlichen Dank dafür auszusprechen, daß er mir die Möglichkeit gab, an seiner Klinik arbeiten zu dürfen.
Herrn Dr. med. E. Schütz danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas und für sein unermüdliches Entgegenkommen bei der Durchführung der Arbeit.

Der von NISSLE 1929 (15) geschaffene Begriff der Dysbakterie gehört zu den umstrittensten Arbeitshypothesen der Gastroenterologie. Er ist wegen des ständigen physiologischen Wandels der Stuhlflora in Abhängigkeit von der Beschaffenheit der Ingesta nicht eindeutig zu definieren(2o). Auch der Begriff der "normalen Darmflora" war bis zur qualitativen und quantitativen Kontrolle eines großen Kollektivs nicht genau zu erfassen (3). Erst die Entwicklung einer Darmpatrone zur gezielten Entnahme von Dünndarmmaterial zur bakteriologischen Untersuchung durch HENNING, ZEITLER und NEUGEBAUER (5) machten es möglich, Einblick in die Dünndarmbakterienbesiedelung unter physiologischen und pathophysiologischen Verhältnissen zu gewinnen(7, 21).

Wie HENNING schon 1930 bewies, ist die Bakterienbesiedelung des Dünndarms und Magens ein sekundäres Ereignis(4). Es tritt nur als Folge einer Veränderung im Chemismus der Verdauung nach Magenschleimhautatrophie, Magenresektion und bei Tumoren auf. Die "physiologische Selbstreinigung" (4, 19, 22) wird also in manchen Fällen durchbrochen. So können verschiedene Keime einwandern und wohl als Sekundärreaktion durch Stoffwechselprodukte und Toxine die Motilität des Dünndarmes verändern. In Verkennung von Ursachen und Wirkung haben voreilige Therapeuten (8, 12, 14, 17 und andere) daraus gefolgert, daß viele enterale

und extraenterale Leiden mit der Bakterienbesiedelung in engerer Verbindung stünden. So wurden Bakterien-Trockenpräparate geschaffen und verabreicht, ohne vorher zu prüfen, ob das vorhandene Darmmilieu überhaupt das Angehen dieser Keime ermöglicht. (3, 4, 7, 1o, 2o, 21, 22).

Die vorliegende Arbeit stellt sich die Aufgabe zu prüfen, wie weit sekundäre Phänome an der Dünndarmschleimhaut und -motilität durch Bakterien-Reinkulturen und -filtrate entstehen können.

Methode:

In der von HENNING, ZEITLER und NEUGEBAUER angegebenen Art (5) wurde bei Gesunden, Diarrhoe- und Obstipationskranken, Dünndarmmaterial gewonnen und bakteriologisch bzw. histologisch untersucht+. Die Überprüfung der Motilitätsbeeinflußung durch diese Präparationen erfolgte am isolierten Meerschweinchenileum in der ursprünglich von MAGNUS (13) angegebenen Methode, die sich bei der Bearbeitung ähnlicher Fragestellungen bewährte (1, 2, 11, 17, 23). Das isolierte Darmstück wurde in einer sauerstoffangereicherten Ringerlösung gehalten und dosierte Mengen (0,5 bis 2 ml) des Filtrates (bzw. rund 2o Mill. Keime der Kultur) zugesetzt. Die Kontraktionsgröße wurde mit 5 mg Azethylcholin standardisiert. Beim Zusatz zu einem Gesamtvolumen von 10 ml im Aufbewahrungsgefäß entsprach dies einer End-

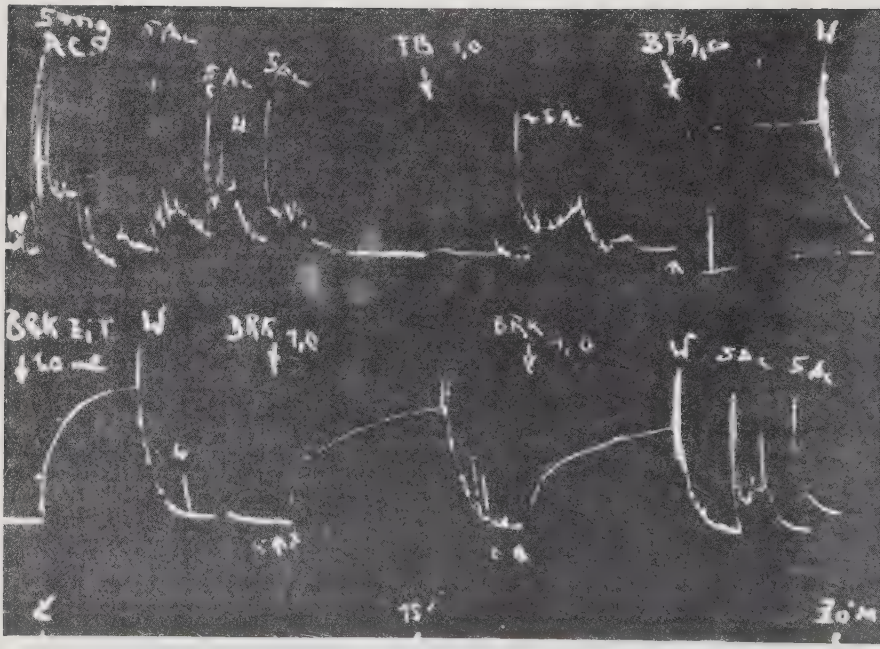
---

+ Für die bakterielle Präparation, Herstellung von Bakterienreinkulturen und Sterilfiltraten danken wir Herrn Direktor Dr. Legler, Leiter der Staatl. Bakteriolog. Untersuchungsanstalt Erlangen.

konzentration von 0,5 mg Azethylcholin pro ml. Vorproben mit Azethylcholin wurden bis zur Konstanz des Kontraktionseffektes vorgenommen.

Die erzeugten Ausschläge wurden gegen den Leerwert "sterile Fleischbouillon" getestet und mit dem Azethylcholin-Wert verglichen. Eine so gewonnene, typische Kurve zeigt Abbildung 1 für Aerobakter. Die Effekte sind reproduzierbar, der Azethylcholinausschlag am Ende des Versuches entspricnt dem des Beginns. Aus mehreren (2 bis 17) Einzeluntersuchungen, gewonnen an zahlreichen Präparaten, wurde ein Mittelwert errechnet.

Analoge Versuche orientierender Art konnten am Resektionsmaterial des Dünndarms Ileitis-terminalis-Kranken und Dünndarmtumorpatienten vorgenommen werden.



Legende zur Abbildung

Beispiel einer Motilitätsprüfung am isolierten Meerschweinchendarm bei Standardisierung durch Acetylcholin (0,5mg/ml), Bakterienfiltrat und Bakterien-Reinkultur.

Ac = Acetylcholin

FB = Fleischbouillon

BF = Bakterienfiltrat

BRK = Bakterien-Reinkultur

W = Wascheffekt

Unten Zeitregistrierung

Ergebnisse:

Die Untersuchungsergebnisse sind in Tabelle I zusammengestellt. Die mittlere Reaktionshöhe auf 5 mg Azethylcholin beträgt $32,5 \pm 5,7$ mm. Die durch den Trägerstoff Fleischbouillon ausgelöste Reaktion sind in Mittel angegeben und vom Gesamtausschlag abgezogen. Im einzelnen sind getestet:

1. Das Bakterienfiltrat,
2. seine Reaktionsgeschwindigkeit für den Anstieg,
3. die Höhe seiner Reaktionsfähigkeit und
4. die Haftung am Organ.

Die gleichen Daten sind auch für die Bakterienreinkultur angegeben. Man erkennt, daß die Reaktionen auf die Verabreichung des Filtrates und der Reinkultur unterschiedlich schnell einsetzen und daß Kontraktionen und Lähmungsreaktionen beobachtet wurden. Die Ausschlagshöhen verhalten sich meist gleichsinnig. Nur an wenigen Keimen zeigt sich eine deutliche Diskrepanz der Ausschläge, so bei Proteus mirabilis, Aerobacter, Veillonella, Escherichia coli, wo die Filtrateffekte höher sind als bei den Reinkulturen. Man kann daraus folgern, daß es sich hier um Endotoxine handelt, die erst mit der Filtration frei werden. Andererseits sind die Ausschläge für Reinkulturen bei Escherichia-Freundii Coliformender cloaca Gruppe, Bakteroides dem Bakterienfiltrat gegenüber größer.

Man erkennt ferner, daß Bakteriumproteus mirabilis, Diplococcus mucosus, Escherichia coli (Laktose negativ) kräftige Kontraktionen

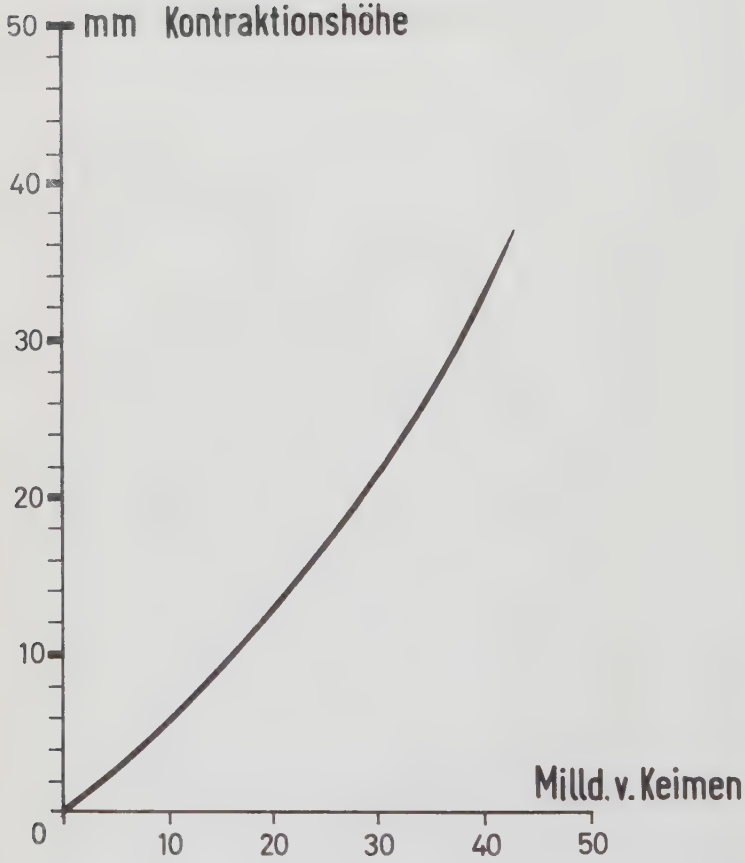
des Darmes hervorrufen; während bei Bakteroides, Klebsiella, Pyozyaneus, Proteus rettgeri äußerst schwach positive Reaktionen zu beobachten sind. Mäßig starke Anstiege finden sich bei Proteus morganii, hämolys. Streptokokken, Bacillus subtilis, Aerobakter. Der interessante Befund der Motilitätshemmung, bzw. -Lähmung bei Zusatz von Bakterienfiltrat und Reinkultur findet man bei haemolysierenden Streptokokken, vergrünenden Streptokokken, Pyozyaneus und wechselnd bei Coliformen der Cloaca Gruppe, wo das Bakterienfiltrat keine, jedoch die Reinkultur eine Lähmung hervorruft.
In den Kurven ist die Anstiegsmöglichkeit nach Zusatz des Toxins wenig einheitlich. Schnelle Reaktionen finden wir bei Streptokokken, Bakteroides, Pyozyaneus usw. Sehr langsame bei Veillonella, Aerobakter, Proteus morganii. Die Auswaschgeschwindigkeit ist im allgemeinen viel kürzer. Das kann bedeuten, daß eine Haftung der Bakterientoxine an der Dünndarmmuskulatur nicht vorliegt. Eine Dauerschädigung des Darmes ist in diesen Fällen nicht möglich. Auffallend lange Kontraktionseffekte nach dem Auswaschen waren bei Pyozyaneus, Aerobakter, Escherichia freundii, Diplococcus mucosus, Proteus mirabilis, rettgeri und morganii zu beobachten.
Die Befunde am humanen Darm gehen mit denen am Meerschweinchen konform. Auch hier streuen die Werte charakteristisch; auch hier lassen sich positive, schwachpositive und fehlende Kontraktionen erkennen. Leider reicht das Operationsmaterial für umfassendere Untersuchungen nicht aus.

Diskussion:

Die Untersuchungen sollen beweisen, daß durch die Bakterienbesiedelung des Dünndarmes zwar ein anormaler Zustand geschaffen ist, daß jedoch ein primäres und umschriebenes eigenes Krankheitsbild nicht vorliegt (4). Die verschiedenen Bakterienkulturen und -Reinfiltrate erzeugen Reaktionen an der Darmmotilität, welche unterschiedlich sind. Während einerseits Keime gefunden werden, die starke Motilitätssteigerungen hervorrufen, verhalten sich andere neutral und wieder andere führen zur Motilitätshemmung. Die Befunde sind reproduzierbar und lassen sich mit Azethylcholin standardisieren. Es bestehen direkte Beziehungen zwischen Keimzahl, bzw. Bakterienreinfiltratmenge und Kontraktionsgröße. Die Abbildung 2 soll dies beweisen. Das Schaubild zeigt die Reaktionen, die 10, 20, 30 und 40 Milliarden Keime auf die Höhe der Darmkontraktion bedingen. Damit scheint an der Effektivität dieser Sekundärreaktionen kein Zweifel zu bestehen. Das Fehlen von Unterschieden zwischen den tierexperimentellen und den humanen Verhältnissen beweist Tabelle II.

Die Untersuchungen lehren ferner, daß die im Darm mit Wahrscheinlichkeit ablaufenden sekundären Reaktionen in vitro reproduzierbar sind. Wir wählten Keime, deren Vorkommen sowohl bei Gesunden als auch bei Diarrhoekranken und Obstipierten häufig war. Eine erschöpfende Untersuchung an allen Keimen scheiterte an bakteriologisch methodischen Schwierigkeiten. Dennoch ist zu erkennen, daß Hypermotilität und Atonie ihre Teilursachen in diesen Bakterienbefunden haben können und

Abb. 2



Legende

Kontraktionsgrößen des Meerschweinchendarmes in Abhängigkeit von der Zahl kontraktionsfördernder und in die Reaktionsflüssigkeit eingebrachter Keime.

folglich durch Veränderung des Chemismus ein circulus vitiosus entsteht. Hieraus erklärt sich auch die Wirksamkeit chemotherapeutischer Maßnahmen (Taleudron, Lexoform usw.) mit denen sowohl die Motilität direkt beeinflusst bzw. die bakteriellen Sekundärreaktionen abgefangen werden können.

Die Untersuchung stützt auch die Vorstellung , daß sekundäre bakterientoxische Wirkungen bei der Obstipation eine Rolle spielen. Die Beobachtung, daß das die Coliflora schonende Lexoform auch im Sinne einer Stuhlregulierung bei Obstipation wirkt (9, 16, 18) wäre hierdurch verständlich.

Zusammenfassung:

An Hand von Vitro-Versuchen werden bekannte Darmbakterien daraufhin untersucht, ob sie sekundäre motilitätsfördernde oder hemmende Reaktionen am isolierten Dünndarm des Meerschweinchens hervorrufen können. Die Ergebnisse beweisen, daß Reinkulturen und Bakterienfiltrate sowohl im Sinne einer Förderung als auch Hemmung der Motilität und Peristaltik wirken. Orientierende Untersuchungen am humanen Darm beweisen die prinzipielle Übereinstimmung mit den tierexperimentellen Befunden.

LITERATUR

1. Beleslin,D.u.V. Vavagic:Brit.J.Pharmacol. 13 (1958) 321
2. Grabner, K.: Arzneimittelforsch. 13 (1963) 405 -406
3. Haenel, H.: Zbl. Bak. Abt. I Orig. 170 (1957) 323
4. Henning, N.: Arch. f. Verdauungskrankheit. 47 (1930) 1
5. Henning, N., G.Zeitler und I. Neugebauer: Münch. med. Wschr. 100 (1958) 1858
6. Henning, N. und Stadler J.: Dsch. Z. Verd. Stoffwechselkrankheite
7. Henning, N., F. Legler, G. Zeitler und J.Neugebauer: Münchn.med.W 1959, 573
8. Hirtzmann, M.: Therapie der Gegenwart 102 (1963) 641-648
9. Imhof, E. und Stamm, W.: Praxis 53 (1964) 1595
10. Kaufmann, F.: Dsch. med. Wschr. 26 (1954) 1033
11. Kern, H. und F. Lembeck: Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp-Path. Pharmak. 236 (1959) 325
12. Larsson, J.: Medizinische 5 (1957) 179
13. Magnus, R.: Arch. ges. Physiol. 102 (1904) 123
14. Nissle, A.: Dsch. med. Wschr. 39 (1916)
15. Nissle, A.: Münch. med. Wschr. 42 (1929) 1745
16. Reinstein, H.: Allg.Ther. 5, 8, 233-234 (1965)
17. Reiser, M.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 195 (1940) 663
18. Rittinghaus, F.W.: Med. Welt 49 (1963) 2503
19. Rolly, F. und Liebermeister G.: Dtsch. klin. Med. 83 (1909) 413
20. Seeliger, H.P.R./Zbl Bakt. Ab. I. Orig. 170 (1957) 288
21. Schütz, E.: in Prakt. Ergebn. neuer klin. Forschg. Verlag Schatta Stuttgart 1962
22. Schütz, R.: Münchn. med. Wschr. 33 (1909) 1683
23. Straub, W.u.E. Leo: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 169 (1933) 18

LEBENSLAUF

Als Tochter des Schneiders Konstantinos Daskalou und seiner Ehefrau Eftihia, geborene Tsanga, ehemalige Lehrerin, wurde ich am 10. November 1938 in Joannina/Griechenland geboren. Meine religiöse Erziehung ist die des griechisch-orthodoxischen Glaubens. In Joannina besuchte ich vom Herbst 1944 bis Juli 1950 die Volksschule. Vom Herbst 1950 bis zum Juni 1956 besuchte ich das Mädchen-Gymnasium ebenfalls in Joannina, an dem ich die Reifeprüfung ablegte.
Anschließend begann ich im Wintersemester 1956 in Wien das Studium der Medizin, das ich im Sommersemester 1961 an der Universität Erlangen fortsetzte. Im Mai 1962 habe ich mein Physikum bestanden und am 21.1.1966 mein Staatsexamen erfolgreich beendet.

Offset-Fotodruck
- W. Hogl, Erlangen, Brüxer Straße 9, (Nähe Röthelheimbad) Telefon 15336 -

Offset-Fotodruck
– W. Hogl, Erlangen, Brüxer Straße 9, (Nähe Röthelheimbad) Telefon 15336 –